

A4

MEDICAMENT AND ITS PRODUCTION AND USE IN THE TREATMENT OF PAIN, INFLAMMATION AND FEVER IN MAN AND ANIMALS

Patent Number: [] US5200198
Publication date: 1993-04-06
Inventor(s): BRUNE KAY PROF DR (DE); GEISLINGER GERD DR (DE)
Applicant(s):: PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNG (DE)
Requested Patent: [] DE4028906
Application Number: US19910700797 19910516
Priority Number(s): DE19904028906 19900912
IPC Classification: A61K9/14 ; A61K9/48 ; A61K31/19
EC Classification: A61K31/19, C07C57/58
EC Classification: A61K31/19 ; C07C57/58
Equivalents: AU654498, AU8335291, CA2087723, [] EP0607128
(WO9204018), B1, ES2106785T, [] FI103180B, FI931097,
HU63564, JP6500313T, RU2080116, [] US5206029,
[] WO9204018

Abstract

The present invention provides a medicament for the treatment of painful and/or inflammatory diseases and/or of fever with flurbiprofen, wherein the flurbiprofen is pure or preponderantly R(-)-flurbiprofen worked up in combination with conventional pharmaceutical carriers and adjuvants, to give a medicament.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 40 28 906 C 2

51 Int. Cl. 5:
A 61 K 31/19

21 Aktenzeichen: P 40 28 906.0-41
22 Anmeldetag: 12. 9. 90
43 Offenlegungstag: 19. 3. 92
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 29. 10. 92

DE 40 28 906 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
PAZ Arzneimittel-Entwicklungsgesellschaft mbH,
6230 Frankfurt, DE

74 Vertreter:
Zellentín, R., Dipl.-Geologe Dr.rer.nat., 8000
München; Zellentín, W., Dipl.-Ing.; Grußdorf, J.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 6700
Ludwigshafen

72 Erfinder:
Geißlinger, Gerd, Dr., 8500 Nürnberg, DE; Brune,
Kay, Prof. Dr., 8525 Marloffstein, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 15 18 528 C2
DE 28 09 794 A1
US 49 27 854 A
SUNSHINE, A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 41, 2,
1987, S. 162;
CH-B.: BROOKS, P. and DAY, R., Eds.: Non-steroid-
al Anti inflammatory Drugs Basis for Variability in
Response Birkhäuser Verlag, Basel 1985, S. 119-126;

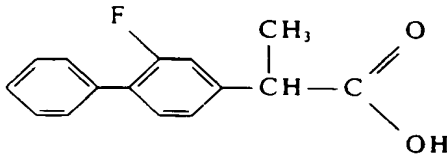
54 Arzneimittel sowie deren Herstellung und deren Verwendung bei der Bekämpfung von Schmerzen an Tieren
und Menschen

DE 40 28 906 C 2

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind R(-)-Flurbiprofenhaltige Arzneimittel, überwiegend frei von dem S(+)-Flurbiprofen-Enantiomeren, sowie deren Herstellung, die als rasch oder kontrolliert anflutende sowie beschleunigt wirkende Analgetika bei Schmerzen an Menschen und Tieren verwendet werden.

Flurbiprofen (2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure) der folgenden Struktur



ist ein seit langem bekannter Arzneistoff (DE-C-15 18 528), welcher wegen seiner anti-inflammatorischen, anti-pyretischen und analgetischen Wirkung in großem Umfang eingesetzt wird (Martindale, The Extra Pharmacopeia, 20. Edit., Seite 18, 1989).

Bei der chemischen Synthese fällt Flurbiprofen normalerweise als Razemat an und wird auch in dieser Form in den verschiedenen Arzneimitteln eingesetzt. Es ist ferner bekannt, daß dieser Stoff, insbesondere bei der Langzeitbehandlung von schmerzhaften und entzündlichen Prozessen erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinale Irritationen oder Schädigungen, wie Ulzera, Perforationen, aufweist (vgl. Martindale s. o.).

Da bekannt ist (Brooks and Day, New Steroidal Anti-inflammatory Drugs, Birkhauser Verlag, Basel (1985), S. 119-26), daß bei vielen pharmakologisch wirksamen 2-Arylpropionsäuren die biologische in vitro Aktivität (Prostaglandinsynthesehemmung, Thrombozytenaggregationshemmung) des einen Enantiomeren größer ist als die des anderen, während die Nebenwirkungen in vielen Fällen beiden Enantiomeren oder sogar dem pharmakologisch weniger wirksamen Enantiomeren zuzuschreiben sind, wird in der DE-A 28 09 794 ein Verfahren vorgeschlagen, ein Anteil der pharmakologisch wirksamen Enantiomeren gegenüber dem Razemat zu erhöhen. Zu diesem Zweck wird eine Lösung, welche den racemischen Wirkstoff oder einen an einem der Enantiomere bereits teilweise angereicherten Wirkstoff enthält, in einem unpolaren Lösungsmittel mit einem optisch aktiven Alkylamin, vorzugsweise α -Phenylethylamin, zu einer diastereomeren Salzmischung umgesetzt, wobei die Lösungsmittelmenge nicht ausreicht, um dieses Salz vollständig zu lösen. Die schwere lösliche Komponente reichert sich daher im Niederschlag an. Je nach verwendeter optisch aktiver Base und angewandtem Lösungsmittel lassen sich auf diese Weise unter anderem auch die beiden optischen aktiven Enantiomeren des Flurbiprofens herstellen. Pharmakologische Wirksamkeiten der Enantiomeren sind in dieser Literatur allerdings nicht angegeben.

Aus Sunshine, A. et al., Clin. Pharmakol. Ther. 41(2), 162, 1987 und US-P 49 27 854 ist es bekannt, das S(+)-Flurbiprofen als Analgetikum bei post Episiotomie-Schmerzen einzusetzen. In einer Doppelblindstudie wurde dabei gefunden, daß S-Flurbiprofen verglichen mit dem Razemat bei halber Dosierung bereits wirksamer ist, so daß angenommen wurde, daß das Enantiomere für die analgetische Wirkung allein verantwortlich ist.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß ent-

gegen dieser Kenntnis nicht das S(+)-, sondern daß R(-)-Flurbiprofen in anerkannten Schmerzmodellen ausgeprägt analgetisch wirksam ist. Dieses unerwartete Ergebnis wurde durch Untersuchung an zwei Tiermodellen (Maus und Ratte) belegt. Sowohl im Krampfschmerztest an der Maus als auch im Interleukin 1 induzierten Schmerztest bei der Ratte ist das R-Enantiomer, wie aus den Fig. 1 und 2 hervorgeht, um ungefähr ein Drittel bis zur Hälfte wirksamer. Diese Resultate sind auch bei der Ratte, anders als bei anderen bekannten Arylpropionsäuren, den Enantiomeren eindeutig zuzuordnen, da sowohl nach R- als auch nach S-Flurbiprofen-Applikation keine bzw. nur eine sehr geringe Inversion stattfand.

Ferner ist S(+)-Flurbiprofen entgegen dem publizierten Erkenntnisstand (s. o.) bei der Applikation nach Episiotomie bevorzugt antiphlogistisch und nicht vorzugsweise analgetisch wirksam. Dieses gleichfalls überraschende Prüfungsergebnis wurde an zwei unabhängig voneinander gewählten Entzündungsmodellen geprüft. So wurde an Makrophagen (Peritoneum der Maus) bewiesen, daß S(+)-Flurbiprofen die Prostaglandin-Freisetzung ausgeprägter als die R(-)-Form hemmt (Fig. 3).

Beim Carrageenin-Pfotenödem der Ratte ist S(+)-Flurbiprofen der R(-)-Form gleichfalls in seiner entzündungshemmenden Wirkung überlegen, wie die Fig. 3 und 4 demonstrieren.

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand zum Wirkungsmechanismus von Arzneimitteln bei der erfolgreichen Bekämpfung von Schmerzen unterschiedlicher Genese muß wie folgt differenziert werden.

Bei Analgetika hat der rasche Wirkungseintritt einen herausragenden Stellenwert. Dieser setzt bei oralen, topischen und anderen nicht parenteralen Darreichungsformen zunächst eine beschleunigte Freisetzung sowie hinreichende gute Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe voraus. Ferner blockieren solche Schmerzmittel, weil die Leitung von Schmerzempfindungen über ein aus der Peripherie zum Zentralen Nervensystem (ZNS) aufsteigendes Leitungssystem erfolgt, die auf verschiedenen Ebenen des ZNS vorhandenen Kontrollmechanismen, an denen Rezeptoren mit chiralen Strukturen beteiligt sind.

Ferner wird angenommen, daß die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese als gemeinsames Merkmal des Wirkungsmechanismus bei Analgetika und Antiphlogistika wirkt (Vane, J.R., Nature 231ff, 1971, Higgs, G.A., Brit. J. Clin. Pharmacol. 10, 233ff, 1980). Somit ist diese Wirkung als Bindeglied zwischen der Schmerzlinderung und der Entzündungshemmung zu verstehen. Allerdings lassen sich nicht alle Effekte allein mit diesem Mechanismus erklären. So sind bei sauren Analgetika und/oder Antiphlogistika wie Flurbiprofen auch neurophysiologische Effekte als Folge von Einlagerung solcher Wirkstoffe in Zellmembranen wahrscheinlich.

Prostaglandine sind an der Auslösung klassischer Symptome bei Entzündungen wie Rötung, Schwellung, Ödeme und somit Schmerz beteiligt. Solche entzündliche Veränderungen lassen sich durch entzündungshemmende Wirkstoffe abschwächen, wodurch der Patient gleichzeitig eine Schmerzlinderung erfährt. Dies ist derzeit das Hauptanwendungsgebiet der nichtsteroidalen Entzündungshemmer (Antiphlogistika). Von den Antiphlogistika können nur wenige Vertreter zu differenzierten oder reinen Schmerzbehandlungen eingesetzt werden. Dazu zählen z. B. Indometacin, Naproxen oder Ibuprofen, die auch bei Spasmen der glatten Muskulatur

analgetisch wirksam sind. Die weitaus größere Zahl der nichtsteroidalen Antiphlogistika ist wegen nicht ausreichender analgetischer Wirkung und wegen einer Reihe unerwünschter Wirkungen der antirheumatischen Therapie vorbehalten.

Die Erfindung hat sich nun zur Aufgabe gestellt, gut einnehmbare oder problemlos parenteral verabreichbare Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, welche bei Schmerzen wirksam sind und eine möglichst niedrige Nebenwirkungsquote besitzen. Ferner sollen solche Arzneimittel einfach herstellbar sein, rasch bzw. kontrolliert anfluten, sich durch gute Bioverfügbarkeit auszeichnen sowie bei Krankheiten mit unterschiedlichen Analgesie- und/oder Antiphlogese-Bedarf durch einfache Variation an die häufig vorkommenden Krankheitsbilder adaptieren lassen.

Diese Aufgabe läßt sich überraschenderweise durch die im Hauptanspruch wiedergegebenen Merkmale lösen. Durch die in den Unteransprüchen gekennzeichneten Maßnahmen wird diese Wirkung noch gesteigert.

Erfindungsgemäß werden daher entweder aus Flurbiprofen-Razemat in an sich bekannter Weise die reinen Enantiomeren durch Razematspaltung isoliert oder durch stereospezifische Synthese hergestellt. Das R(-)-Enantiomere wird danach zusammen mit geeigneten pharmakologisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen zu den erfindungsgemäßen Arzneimitteln verarbeitet.

Soweit neben der reinen Schmerzlinderung auch noch eine entzündungshemmende Wirkung erwünscht ist, kann dem Wirkstoff auch noch ein Anteil des S(+)-Enantiomeren, gegebenenfalls in retardierter Form, in einem für den jeweiligen Anwendungsfall angepaßten Verhältnis zugemischt werden.

Überraschenderweise zeigt sich, daß die zuvor separierten und dann in gewünschtem Mischungsverhältnis in Fertigarzneimittel wieder zusammengeführten Enantiomeren eine wesentlich schnellere Wirkstoff-Freisetzung aufweisen als das Razemat. Für die therapeutische Anwendung ist dieser Befund bedeutsam, da die rasche Wirkstoff-Freisetzung auch eine entsprechend schnellere Anflutung des Wirkstoffs im Körper zur Folge hat, was gerade bei Schmerzmitteln außerordentlich wichtig ist.

Die Auflösungs geschwindigkeit wurde dabei gemäß der Vorschrift der USP XXII, S. 683 für Ibuprofen-Tabletten bestimmt (0,9 l Phosphatpuffer pH 7,2, Rührgeschwindigkeit 150 upm, Konzentrationsbestimmung durch UV-Absorptionsmessung bei 220 nm, Mittlung über 10 Tabletten). Verwendet wurden Flurbiprofen-Tabletten mit 100 mg Wirkstoff gemäß Beispiel auf Seite 13. Die Ergebnisse sind in der Graphik gemäß Fig. 5 wiedergegeben.

Bekannte, unerwünschte Nebenwirkungen, wie z. B. Magen-Darm-Beschwerden sind bei nicht steroidal entzündungshemmern mit dem Wirkungsmechanismus weitgehend gekoppelt. Diese werden bei der Applikation bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in der Medizin in Kauf genommen. Bei Patienten, die jedoch primär einer Schmerzlinderung bedürfen, soll die Quote unerwünschter Wirkungen minimal sein. Dies kann bei Flurbiprofen-Applikation erfindungsgemäß dadurch erreicht werden, daß der Anteil an R(-)-Flurbiprofen in der Enantiomerkombination erhöht wird bzw. das R(-)-Flurbiprofen in reiner Form appliziert wird, da das R(-)-Flurbiprofen einerseits, wie oben gesagt, eine stärkere schmerzlindernde Wirkung im Akutfall hat als das S-Enantiomere und andererseits auch

eine geringgradigere Toxizität auf den Gastrointestinaltrakt entfaltet als das Razemat bzw. das S-Enantiomere.

Arzneimittel mit Flurbiprofen werden üblicherweise an Mensch und Tier in Form von Tabletten, Dragees oder Pulver, Granulat, Suppositorien sowie als sterile Lösung parenteral oder als nichtsterile Lösung oder Suspension oral verabreicht. Üblicherweise ist ein rascher Wirkungseintritt gewünscht, jedoch lassen sich auch Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung herstellen, durch die eine länger anhaltende Wirkung gewährleistet ist. Solche Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung sind vorzugsweise solche, welche erst im distalen Darmabschnitt wie im Colon, d. h. verzögert nach Einnahme, dann aber spontan, freigesetzt werden. Eine solche "evening before pill" kann der Patient mit rheumatischen Beschwerden wie Morgensteifigkeit am Abend einnehmen, um erfindungsgemäß am nächsten Morgen beschwerdefrei aufzuwachen. Die bekannten Rezepturen für razemisches Flurbiprofen können ohne weitere Abänderung direkt auch für die erfindungsgemäße Enantiomeren-Mischung verwendet werden.

Bevorzugt wird insbesondere eine orale Verabreichung in Form von Tabletten, Dragees oder Kapseln oder gegebenenfalls auch Kautabletten oder Kaumassen, wobei die pulverförmigen Wirkstoffe in üblicher Weise mit geeigneter Teilchenverteilung mit den bekannten pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt und zu Tabletten oder Dragees weiterverpreßt werden bzw. in Gelatine-Kapseln abgefüllt werden.

Die Flurbiprofen-Enantiomere sind in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln in einem Mischungsverhältnis von R : S von vorzugsweise 99,5 : 0,5 bis 60 : 40% enthalten, wobei der Wirkstoff je nach Darreichungsform 2 bis 60% der Rezeptur ausmacht.

Feste Darreichungsformen enthalten 20 bis 80% Füllstoffe. Als solche können unter anderem Stärke, Lactose, Glukose, Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Cellulose und andere, für diesen Zweck in der Technik bekannte Produkte verwendet werden. Um die Freisetzung zu beschleunigen und damit die Verfügbarkeit zu verbessern, wird der Rezeptur ein Sprengmittel in einer Menge von 2 bis 10% zugefügt. Als Sprengmittel haben sich insbesondere Carboxymethylstärke, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Kieselgel bewährt. Darüber hinaus kann die Rezeptur noch Gleitmittel in einer Menge von 0 bis 5% enthalten, wobei sich Talkum, Magnesium- oder Calciumstearat bzw. andere Hilfstoffe mit Gleiteigenschaften dem Pulver zugesetzt werden, um die Verarbeitung zu erleichtern.

Die Pulver werden üblicherweise trocken gemischt und anschließend mit einem üblichen Bindemittel, beispielsweise Stärkekleister oder auch Wasser feucht granuliert und getrocknet. Das Granulat kann dann anschließend gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren Gleitmitteln zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln angefüllt werden. Vorteilhaft ist es, Tabletten anschließend noch mit einem Zuckerüberzug zu dragieren oder mit einem löslichen Filmbildner zu lackieren, wobei dieser Überzug zur Verbesserung der Applikationen noch Geschmacks- und Süßstoffe enthalten kann. Neben den in der pharmazeutischen Technik üblichen Überzugsmitteln (Zucker, wie Saccharose oder Laktose, verschiedene Zellulose Typen, wie Methylcellulose oder Celluloseacetatphthalat, Polyacrylaten, Polymethacrylaten oder Polyvinylacetatphthalat) kann vorzugsweise Carnaubawachs als Poliermittel verwendet werden.

Die Abfüllung in Kapseln kann entweder als trockenes Pulver oder Granulat oder Pellets oder als Suspension in einem pflanzlichen Öl oder anderen pharmazeutisch verträglichen flüssigen Trägerstoff erfolgen. Die in Wasser relativ schwer löslichen Wirkstoffe können auch in Gegenwart eines geeigneten Suspensionsmittels wie Traganth, Methylcellulose etc. in Wasser suspendiert werden.

Bekannt ist auch der Einsatz der Flurbiprofen-Wirkstoffe in Form von Suppositorien für die rektale oder vaginale Darreichung, wobei neben dem Wirkstoff Fette oder Polyglykole als Trägerstoffe verwendet werden können, deren Schmelzpunkte entweder im Körpertemperaturbereich liegen, oder die sich nach der Applikation auflösen.

Die Lösungsgeschwindigkeit läßt sich weiterhin auch noch dadurch verändern, daß statt des Flurbiprofens dessen Salze eingesetzt werden. Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Aminosäuresalze, welche wasserlöslich sind, werden dabei bevorzugt. Komplexsalze mit basischen Aminosäuren können direkt eingesetzt werden, Mischsalze mit neutralen oder sauren Aminosäuren werden vorher in die Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze überführt. Auch die für andere Arzneimittel bekannte Methode, den Wirkstoff auf Aluminiumoxide aufzuziehen, läßt sich mit den erfindungsgemäßen Flurbiprofenen durchführen. Die hergestellten Flurbiprofen-Salze können dann in bekannter Weise, wie oben beschrieben, weiterverarbeitet werden. Vorzugsweise werden die Flurbiprofen-Salze indirekt hergestellt, indem man die zur Salzbildung benötigten Basen der zur Granulierung dienenden Bindemittellösung zugebt, so daß sich die entsprechenden Salze während des Granulierungsprozesses bilden.

Zur Schmerzbehandlung mit den erfindungsgemäßen Flurbiprofen-Arzneimitteln sind ca. 0,25 bis 5 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht erforderlich, welche beispielsweise in 2 bis 5 Portionen verteilt über den Tag eingenommen werden. Retardformen wurden insbesondere eingesetzt, um die Applikation auf 1 oder 2 Dosierungen zu reduzieren.

Die Einzeldosis sollte daher zwischen 10 und 100 mg Wirkstoff enthalten.

Pharmakologische Versuche

Analgetische Wirkung im Writhing-Test

(vgl. Domer, Animal Exp. in Pharm. Analysis, 1971, S. 312)

Je zur Hälfte männliche und weibliche NMRI-Mäuse (definierter Stamm) mit einem mittleren Körpergewicht (KG) von ca. 20 g erhalten pro Dosisgruppe entweder 1,0 mg S(+)- oder 1,0 mg R(-)-Flurbiprofen pro kg KG oder eine adäquate Menge Placebo (N=6) p. o. appliziert. Etwa 30 min. nach Applikation der Prüfpräparate erhalten die Versuchstiere eine i.p. Injektion einer wäßrigen Essigsäure-Lösung in üblicher Konzentration verabreicht. Beobachtet wird das Auftreten oder Ausbleiben typischer Schleifbewegungen im Sequentialverfahren während einer Beobachtungszeit von 30 min.

Die Ergebnisse sind in der Fig. 6 wiedergegeben, wobei in der Ordinate die Anzahl der Schleifbewegungen aufgetragen ist. Das Ergebnis ist gegenüber der Kontrolle signifikant bei R-Applikation ($p < 0,05$ Student's t-Test zweiseitig).

Wirkung am Carrageenin-induziertem Pfotenödem der Ratte

(vgl. Domer, Animal Exp. in Pharm Analysis, 1971, S. 303)

Männlichen Sprague Dawley-Ratten von jeweils 120–150 g KG wurden die Prüfsubstanzen (0,3 mg/kg KG) per os mit der Schlundsonde appliziert. Unmittelbar danach wurde subplantar 0,1 ml einer 1%igen Carrageenin-Lösung in die linke Hinterpfote injiziert, um das Ödem zu evozieren. Nach 3 Stunden p. a. wurden die Pfoten volumina (modifizierte Methode nach Hofrichter) mittels Plethysmometer bestimmt. Durch S(+)-Flurbiprofen wird das Ödem um 64% und durch R(-)-Flurbiprofen nur um 18% gehemmt (vgl. Fig. 4).

Gastrointestinale Toxizität an der Ratte

(vgl. Beck et al., Arch. Toxicology, 1990, S. 210–217)

R(-)-Flurbiprofen verursacht deutlich weniger gastrale Ulzerationen nach oralen Gaben von 25 mg Prüfsubstanz pro kg KG am untersuchten nüchternen Rattenkollektiv (N=9) als S(+)- oder racemisches Flurbiprofen. Im Dünndarm wurden nach oraler Verabreichung von 25 mg R(-)-Gaben pro kg KG nach Futteraufnahme keine Läsionen beobachtet, wie den Ergebnissen der Fig. 7 zu entnehmen ist.

Die Testgruppen werden jeweils nach 24 Stunden getötet, Magen und Darm entnommen, und der Magen geöffnet und mit Salzlösung gereinigt. Die Zahl der Ulzerationen multipliziert mit ihrem Durchmesser in mm wird als "gastric ulcer index" angegeben. Der Dünndarm wird ungeöffnet auf weiße und braune Farbveränderungen untersucht. Die entsprechenden Abschnitte werden herausgeschnitten und ihr Gewicht im Verhältnis zum Gesamtgewicht als "intestinal ulcer" in % aufgetragen. Die Ergebnisse sind signifikant im t-Test gegenüber der Kontrolle.

Arzneimittelzusammensetzungen

Tabletten

Eintausend Tabletten mit jeweils einem Gehalt von 100 mg Flurbiprofen als Pseudorazemat werden wie folgt hergestellt:

50	R(-)-Flurbiprofen	75 g
	S(+)-Flurbiprofen	25 g
	Laktose	75 g
	Maisstärke	50 g
55	Magnesiumstearat	4 g
	Siliziumdioxid	5 g

Die Enantiomeren werden fein gemahlen (Luftstrahlmühle), mit den Hilfsstoffen gemischt und vorkompriert. Daraus wird in bekannter Weise ein Granulat hergestellt, welches zu Tabletten von ca. 235 mg verpreßt wird.

In Anlehnung an diese Herstellungsvorschrift können auch Tabletten mit anderen Enantiomer-Anteilen pro Tablette im beanspruchten Verhältnis hergestellt werden. Ferner lassen sich auf der Basis dieser Zusammensetzung auch Tabletten mit beispielsweise einem Gesamtwirkstoffanteil von 25 oder 50 mg produzieren.

Injektionslösung

Eine sterile wäßrige Lösung für die parenterale Applikation, die pro Liter 350 mg des Enantiomeren-Gemisch enthält, wird beispielhaft als Natrium-Salz wie folgt hergestellt:

R(–)-Flurbiprofen Natriumsalz*)	266 mg
S(+)-Flurbiprofen Natriumsalz*)	87 mg
Wasser p.i.; q.s.	1000 ml
*) 99,5% Reinheit	

Anstelle der Natriumsalze können auch andere Salze, die nach Neutralisation der enantiomerenreinen Wirkstoffen mit beispielsweise Ammoniak, Aminosäuren wie Lysin etc. erhalten und unter Berücksichtigung der jeweiligen Äquivalentgewichte eingesetzt werden. Die Lösungen werden in sterile Behältnisse filtriert und verschlossen.

Hartgelatine-Kapseln

Etwa 1000 Hartgelatine-Kapseln mit 50 mg R(–)-Flurbiprofen für die orale Verabreichung werden wie folgt hergestellt:

R(–)-Flurbiprofen (99,5% Reinheit)	50 g
Laktose	100 g
Maisstärke	20 g
Talkum	20 g
Magnesiumstearat	2 g

Das fein gemahlene R(–)-Flurbiprofen wird mit den anderen Ingredientien homogen gemischt und in bekannter Weise in Kapseln abgefüllt. Analog können Kapseln mit 25, 75 oder 100 mg R(–)-Flurbiprofen aber auch mit Flurbiprofen-Enantiomer-Gemischen im beanspruchten Verhältnis hergestellt werden.

Suspension zur oralen Einnahme

Um 1000 ml einer wäßrigen Suspension herzustellen, wobei eine orale Dosiseneinheit (1 Teelöffel = 5 ml) 5 mg R(–)- sowie 95 mg S(+)-Flurbiprofen auf Aluminium-Salze enthält, wird von folgender Zusammensetzung ausgegangen:

R(–)-Flurbiprofen	19 g
S(+)-Flurbiprofen	1 g
Zitronensäure	2 g
Benzoessäure	1 g
Zucker	700 g
Traganth	5 g
Zitronenöl	2 g
Wasser, entsalzen: q.s.	1000 ml

Zunächst werden Zitronensäure, Benzoessäure, Zucker, Traganth und Zitronenöl mit soviel Wasser suspendiert, damit etwa 800 bis 900 ml Suspension anfallen. Danach werden die mikronisierten Flurbiprofen-Enantiomeren homogen eingerührt sowie auf 1000 ml mit Wasser aufgefüllt.

Suppositorien

Ein Suppositorium, das als Wirkstoffe 10 bis 100 mg des Enantiomeren-Gemisches enthalten kann und ca. 2 g wiegt, ist wie folgt zusammengesetzt:

R(–)-Flurbiprofen	90 mg
S(+)-Flurbiprofen	10 mg
Hartfett	1890 mg
Tocopherol	10 mg

Falls der/die Wirkstoffanteil(e) reduziert wird/werden, ist im selben Ausmaß der Hartfettanteil zu erhöhen.

Creme

Die Herstellung einer Creme mit 4% Flurbiprofen-Enantiomeren erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei folgende Komponenten eine typische Rezeptur ergeben:

R(–)-Flurbiprofen	3,0 g
S(+)-Flurbiprofen	1,0 g
Triglyzeride; mittelkettig	35,0 g
Glyzerinmonostearat-Polyoxyethylenstearat-Gemisch	6,0 g
Polyoxyethylen-Fettsäureester	4,0 g
1,2-Propandiol	4,0 g
4-Hydroxybenzoesäuremethylester-Natrium	0,1 g
Xanthan-Gummi	0,2 g
Wasser, entsalzen: q.s.	100,0 g

In der auf ca. 60°C erwärmten öligen Phase werden die Wirkstoffe gelöst; die ebenfalls vorerwärmte wäßrige Phase wird danach eingerührt und bis zur Abkühlung gleichmäßig weitergerührt. Ein Strang von ca. 2,5 cm enthält etwa 100 mg des Wirkstoff-Gemisches.

Filmtablette

Beispiele einer Flurbiprofen-Tablettenrezeptur

38,5 kg Flurbiprofen-Lysinat aus überwiegend reinem R(–)-Enantiomer wurden trocken mit 7,5 kg mikrokrist. Cellulose gemischt, mit 3 kg Gelatine (10%ig in Wasser) granuliert und getrocknet, mit 0,5 kg Mg-stearat, 1 kg Talcum und 2 kg Na-carboxymethylcellulose vermischt und zu runden Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einem Gewicht (Restfeuchte: 0,8 – 1,5%) von 260 mg verpreßt. Die fertigen Tabletten werden mit einem Lacküberzug aus einer Lösung aus 0,7% Glycerin, 4% Methylcellulose, 0,7% Polyglycol 6000, 58% Wasser und 36,6% Aceton überzogen und getrocknet.

Patentansprüche

1. Arzneimittel zur effektiven Behandlung von schmerzhaften Erkrankungen auf der Grundlage von 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure "Flurbiprofen" und üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, **dadurch gekennzeichnet**, daß es überwiegend frei von S(+)-Flurbiprofen ist.
2. Mittel nach Anspruch 1, welches 60 bis 99,5% R(–)-Flurbiprofen, bezogen auf den Gesamtwirk-

stoffanteil, enthält.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Aminosäuresalz, vorzugsweise als Lysinat, oder Aluminiumsalz vorliegt.

5

4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß R(—)-Flurbiprofen in rasch anflutender Form und gegebenenfalls S(+)-Flurbiprofen in retardierter Form vorliegt.

10

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

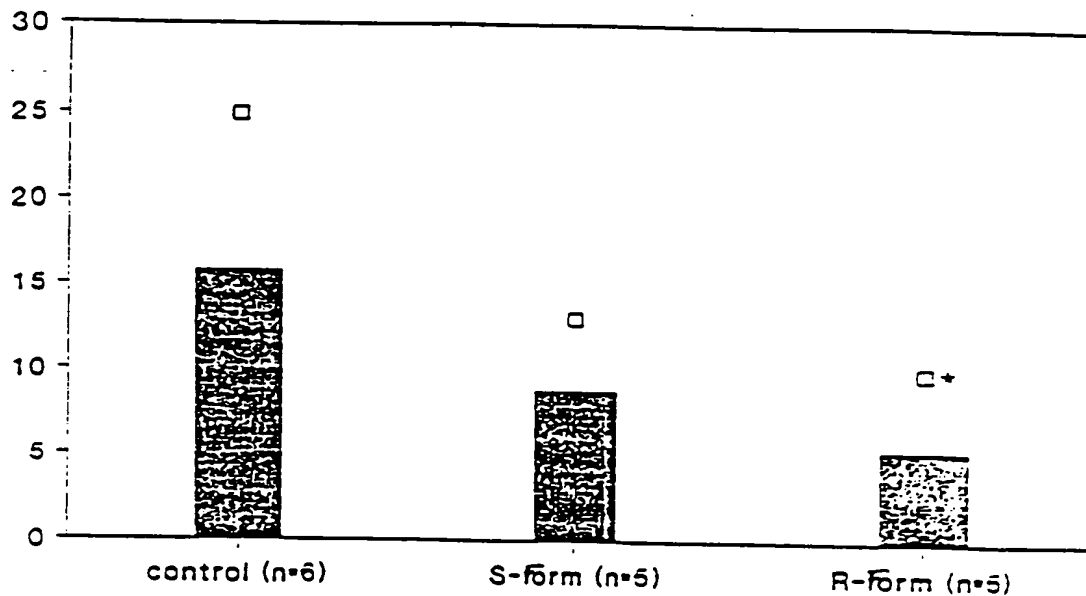


Fig. 6

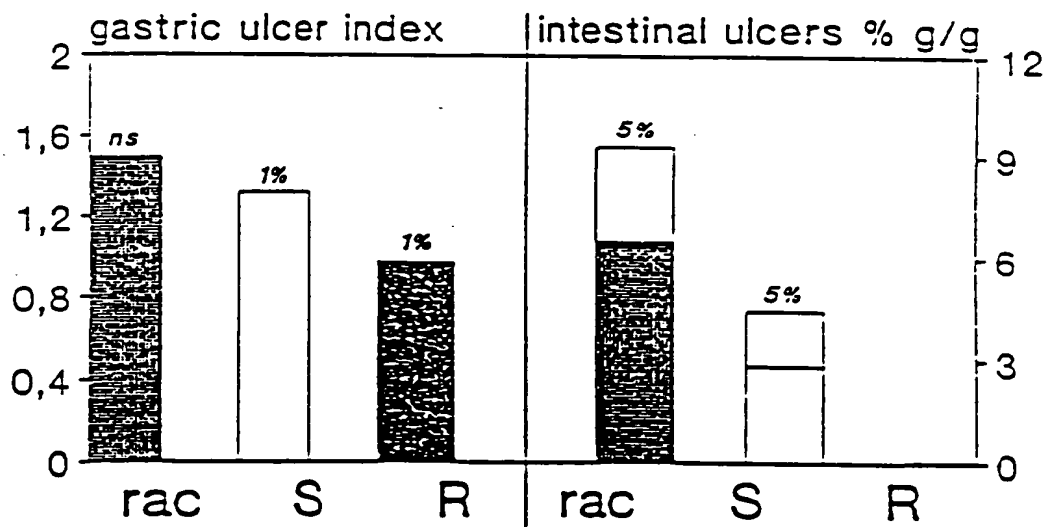


Fig. 7

Krampfschmerz

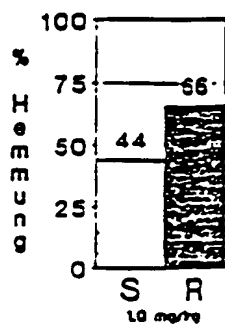


Fig. 1

IL-1-Schmerz

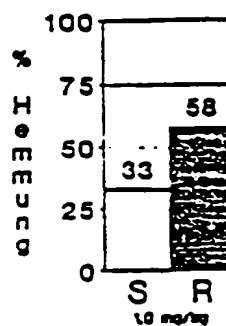


Fig. 2

PG-Synthese

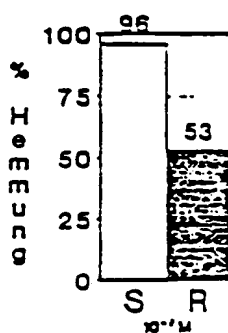


Fig. 3

Carrag.-Ödem

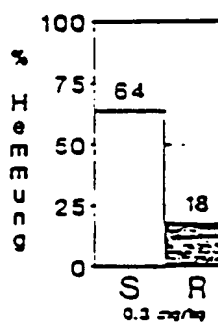


Fig. 4

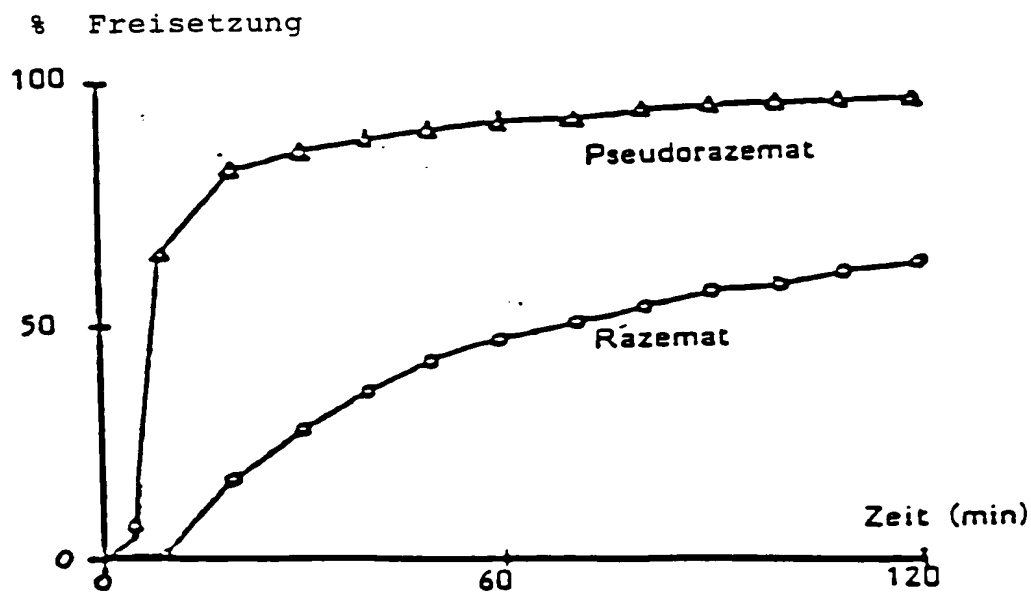


Fig. 5